



**LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **Trabalho Final**

## **Mestrado Integrado em Medicina**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière: Passado, Presente e Futuro**

Miguel Duarte Gonçalves Parreira Maneiras

---

**MAIO'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **Trabalho Final**

## **Mestrado Integrado em Medicina**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière: Passado, Presente e Futuro**

Miguel Duarte Gonçalves Parreira Maneiras

**Orientado por:**

Dr. Marco Simão

---

**MAIO'2019**

# Resumo

Em 1861, o médico francês Prósper Ménière, publicou uma série de documentos nos quais descreveu um grupo de doentes que apresentavam vertigens, acufenos, surdez neurossensorial e sensação de plenitude auricular. Até então o conhecimento sobre estes sintomas era escasso e baseado em crenças populares, assente muitas vezes em premissas falsas ou atribuídos a patologias incorretamente diagnosticadas. Com esta publicação, o médico reconheceu que o ouvido seria o local de origem destes sintomas e que a fisiopatologia inerente seria comum a todos, sugerindo a existência de uma nova entidade clínica que daí para a frente passou a ser conhecida como “doença de Ménière”.

Com o passar dos anos, esta patologia começou a ganhar o interesse e a atenção da comunidade médica e paulatinamente foram aparecendo novos estudos e descobertas. A fisiopatologia e a etiologia da doença desde cedo intrigaram os cientistas e presentemente ainda são temas de discussão, motivo pelo qual também ainda não existe uma terapêutica dirigida e eficaz, nem se sabe aplicar correctamente todas as terapêuticas disponíveis, sejam médicas ou cirúrgicas.

Continuam a ser feitas investigações para aumentar o conhecimento sobre esta patologia e saber qual a melhor estratégia para acompanhar e tratar estes pacientes, havendo ensaios clínicos a decorrer com terapêuticas promissoras.

**Palavras-chave:** Ménière, história, vertigens, surdez, acufenos, hidrópsia, endolinfa

# Abstract

In the year of 1861, French doctor Prósper Ménière, published a series of papers in which he described a group of patients with vertigo, tinnitus, sensorineural deafness and aural fullness. Until then the knowledge about these symptoms was narrow and based on popular beliefs, false premises or attributed to wrong diagnosed pathologies. With these papers, the doctor recognized that inner ear would be the place of origin of these symptoms and that the underlying pathophysiology would be common to all of them, suggesting the existence of a new clinical entity from then on known as “Ménière’s disease”.

Over the years, this pathology started to earn interest and attention from the medical community and gradually new studies and discoveries started to show up. The pathophysiology and the etiology of the disease since early intrigued the scientists and are still discussion topics nowadays, therefore, there is still no directed and effective therapeutic, neither we know how to correctly apply all the available therapeutics, either medical or surgical.

Researches are still going on to increase the knowledge about this entity and to know what's the best strategy to follow and treat these patients, with ongoing clinical trials with promising treatments.

**Keywords:** Ménière, history, vertigo, deafness, tinnitus, hydrops, endolymph

# Índice

<b>Introdução.....</b>	<b>2</b>
<b>Descoberta.....</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiologia .....</b>	<b>5</b>
<b>Fisiopatologia.....</b>	<b>6</b>
<b>Etiologia .....</b>	<b>9</b>
<b>Apresentação Clínica .....</b>	<b>11</b>
<b>Diagnóstico.....</b>	<b>12</b>
<b>Critérios .....</b>	<b>12</b>
<b>Exames Complementares de Diagnóstico.....</b>	<b>14</b>
<b>Diagnóstico Diferencial .....</b>	<b>15</b>
<b>Tratamento .....</b>	<b>17</b>
<b>Tratamentos experimentais.....</b>	<b>21</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>24</b>

# Introdução

A entidade clínica que hoje conhecemos como doença de Ménière, descoberta pelo médico homólogo em 1861, é hoje uma patologia bem descrita na área da neuro-otologia. Como qualquer outra doença, a informação que temos à data de hoje foi fruto de muito trabalho, investigação e discussão realizados ao longo dos anos desde a sua descoberta. O presente trabalho tem como objectivo conhecer a perspectiva histórica desta perturbação, desde as primeiras práticas de medicina do quadro característico, até aos mais recentes avanços no conhecimento da doença de Ménière, passando claro pela sua descoberta e pelos marcos históricos associados mais significativos que, no seu conjunto, contribuíram para o que sabemos actualmente sobre a doença. Não obstante a quantidade de informação de que dispomos hoje em dia, é ainda um tema de discussão na medicina longe de estar encerrado, razão pela qual este trabalho também aborda, numa perspectiva futurista, o que há ainda a saber e a fazer por estes pacientes, principalmente na área do tratamento.

# Descoberta

No ano em que Prosper Ménière se deparou com o que viria a ser uma nova entidade clínica, em 1861, ainda pouco se sabia sobre a patologia auditiva e a anatomia do ouvido. O pouco conhecimento que havia baseava-se não só na escassa evidência científica, assente essencialmente no conhecimento empírico, como também nas crenças populares passadas de geração em geração. Eis aqui algumas curiosidades históricas “pré-Ménière” que contribuíram para o conhecimento do ouvido, a sua função e as suas patologias:

- O termo labirinto foi introduzido por Cláudio Galeno entre 130 e 200 DC por ter encontrado tremendas dificuldades em entender o funcionamento do ouvido interno. <sup>[1]</sup>
- Estudos de papiros egípcios revelaram terapias empíricas para o controlo de vertigens e perda auditiva executadas por médicos gregos como Hipócrates. <sup>[1]</sup>
- A crença popular de que o ouvido interno seria preenchido com ar foi contestada no século XVIII por Domenico Cotugno (1736-1822), que com sucesso demonstrou a presença de fluido no ouvido interno, conhecido hoje em dia como perilinfa. Cotugno, um pioneiro das neurociências, também demonstrou a presença do aqueduto vestibular. <sup>[1, 2]</sup>
- Mais tarde, Antonio Scarpa descreveu em 1794 a correcta anatomia do labirinto membranoso e nomeou o líquido que o preenchia por fluido de Scarpa, vulgo endolinfa. <sup>[1, 3]</sup>
- Erasmus Darwin (1731 – 1802), avô de Charles Darwin, foi o primeiro a associar vertigens e acufenos a patologia do ouvido interno. <sup>[1]</sup>

Antes da descrição inicial da doença por Ménière, era senso comum entre médicos que as estruturas anatómicas do ouvido interno tinham que ver apenas com a percepção do som e que os ataques vertiginosos eram normalmente causados por acidentes vasculares cerebrais ou epilepsia. Mais precisamente, existia uma entidade clínica, a “congestão cerebral apoplectiforme”, presente em muitos pacientes observados por Ménière, que se julgava ser a causa dos distúrbios do equilíbrio e era tratada com sangrias e sanguessugas. Foi provavelmente o seu maior feito reconhecer – contra o dogma prevalecente na altura – que o ouvido interno era o local da lesão que originava sintomas vertiginosos. <sup>[4, 5, 6]</sup>

Como médico e director da primeira escola para surdos-mudos em Paris, Prosper Ménière viu muitos pacientes com a combinação surdez-vertigens. A sua experiência clínica com este grupo de pacientes juntamente com o seu conhecimento sobre o trabalho de Jean Pierre Flourens relativamente aos efeitos da ablação do canal semicircular em pombos permitiram-lhe identificar o ouvido interno como a origem fisiopatológica dos sintomas, chegando mesmo a precisar que o local da lesão seria o labirinto. <sup>[1, 5]</sup>

Assim, em 1861 descreveu numa série de quatro publicações um conjunto de sintomas que mais tarde viria a ser conhecido como Doença de Ménière. As suas observações tornaram-no no primeiro a reconhecer a tríade de vertigens, acufenos e surdez neuro-sensorial como partilhando a mesma etiologia e fazendo parte de uma única entidade clínica. <sup>[7]</sup>



# Epidemiologia

Vários estudos epidemiológicos foram feitos nas últimas décadas com resultados amplamente contrastantes. As prevalências estimadas variam de valores como 3,5/100 000 habitantes até 1000/100 000 nos Estados Unidos. A discrepância resulta provavelmente de diferenças metodológicas, mudanças ao longo do tempo dos critérios de diagnóstico da doença, dificuldade em distinguir de outras condições como as cefaleias associadas a vertigens e as diferenças nas populações estudadas. [8, 9]

Desde 1975 vários estudos indicaram uma prevalência de aproximadamente 17 casos por cada 100 000 apesar de se achar que os valores reais serão muito superiores tendo em conta os casos não diagnosticados ou incorretamente diagnosticados. Ainda que não haja consenso na prevalência, é claro para a comunidade científica que a doença é mais comum em mulheres do que homens (cerca de 2:1) e que aumenta drasticamente com a idade, tendo o pico entre os 40 e os 60 anos. É muito rara em jovens com idade inferior a 20 anos e existe uma forte história familiar nos pacientes. Acredita-se que estes dados epidemiológicos não tenham variado muito ao longo dos anos desde o tempo de Prosper Ménière. [8, 9, 10]

# Fisiopatologia

Como já referido, contribuíram para o conhecimento da patologia do ouvido interno no século XVIII os trabalhos de Domenico Cotugno, Antonio Scarpa e Erasmus Darwin, entre outros. Ménière teve o mérito de reconhecer esta estrutura anatómica como a origem dos sintomas vertiginosos ao invés do cérebro. <sup>[1, 4]</sup>

Numa fase inicial, ele e outros investigadores chamaram à doença “glaucoma do ouvido” e nos anos seguintes à publicação do seu trabalho poucos avanços foram feitos relativamente ao mecanismo fisiopatológico da doença, até que em 1927 Stacy R. Guild identificou o saco endolinfático como o “local de drenagem da endolinfa”. Nesta altura, os mecanismos da doença eram atribuídos a causas como vírus, hiperémia e alergia. Muitos artigos referiam uma associação com enxaqueca, dando origem a teorias defensoras de que o vasospasmo e consequente isquemia causariam ataques vertiginosos. <sup>[10, 11]</sup>

O marco histórico que revolucionou o entendimento fisiopatológico da doença de Ménière aconteceu em 1938, quando os investigadores britânicos Charles Skinner Hallpike e Hugh Cairns e também o japonês Kyoshiro Yamakawa descobriram, ao autopsiar cadáveres que padeciam da doença, a correlação patológica do síndrome clínico descrito por Ménière. Postularam assim que a doença de Ménière seria provocada por uma dilatação do labirinto membranoso do ouvido interno resultante de uma obstrução do fluxo endolinfático, condição que ficaria conhecida como hidropsia endolinfática. <sup>[4, 5, 6, 8, 12]</sup>

Em 1943, Franz Altmann and Everett Fowler concluíram que problemas na produção e absorção da endolinfa poderiam levar a doença de Ménière e em 1967, Kimura desenvolveu o primeiro modelo animal a partir de roedores e mostrou que o bloqueio do saco e ducto endolinfáticos causam obstrução no fluxo de endolinfa, levando ao desenvolvimento de hidropsia. <sup>[10]</sup>

A partir da publicação de Hallpike e Cairns surgiram duas principais facções científicas opositoras. Um amplo grupo de cientistas acreditava que a hidropsia endolinfática e a doença de Ménière eram sinónimos e defendiam que a causa era provavelmente multifactorial incluindo infecções virais, autoimunidade, entre outras e que os tratamentos direccionados à hidropsia deviam ser suficientes para controlar os

sintomas. O outro grupo, ou o “grupo enxaqueca”, acreditava que a enxaqueca explicava muitos casos da doença, provavelmente através de mecanismos de isquémia provocada pelo vasospasmo. Neste último, factores genéticos ou a presença de defeitos nos canais iónicos foram sendo invocados para explicar a associação e defendia-se que as estratégias terapêuticas envolvessem o uso de medicação para prevenir distúrbios neurosensoriais ou o vasospasmo associado à enxaqueca. De referir que estas facções prevaleceram até aos dias de hoje, ainda que com alguns avanços. <sup>[13]</sup>

Com o passar do tempo, a primeira facção foi sendo mais amplamente aceite e surgiu um consenso de que a hidropsia era causa suficiente para os sintomas ainda que o mecanismo fosse desconhecido. Em 1952, uma nova teoria baseada na hidropsia endolinfática surgiu para explicar casos de ataques sintomáticos da doença completamente reversíveis e sem sequelas – a teoria da intoxicação do potássio. Lawrence e McCabe autopsiaram um caso de doença de Ménière com algumas áreas de ruptura da membrana de Reissner (uma membrana que separa o ducto coclear do ducto vestibular e assim, a endolinfa da perilinfa). Estes investigadores puseram como hipótese que a ruptura pudesse resultar na contaminação da perilinfa com endolinfa rica em potássio, o que inibiria a transdução das células ciliadas e silenciaria as estruturas sensoriais do ouvido, causando presumivelmente os ataques. Esta teoria desde então tem sido amplamente refutada. As pressões na endolinfa relativamente à perilinfa não são suficientemente elevadas para causar rupturas durante os ataques nem são encontradas rupturas em todos os casos. Para além disto, as rupturas são incapazes de cicatrizar em minutos ou horas após um ataque típico e uma ruptura permanente não explica a lenta progressão da surdez ao longo de vários anos. <sup>[8, 11]</sup>

Como a fisiopatologia desta doença ainda não é um assunto encerrado, ao longo dos anos foram surgindo mais teorias. Uma das mais recentes postula que existem três factores principais que interagem entre si e originam os ataques da doença de Ménière. O primeiro é a presença de hidropsia pré-existente no ouvido afectado em todos os pacientes com a doença, o segundo é a existência de um limiar mais baixo para a isquemia intra-cerebral e intra-auricular durante os ataques e o terceiro é a diferença de sensibilidades à isquémia dos diferentes tecidos do ouvido. <sup>[11]</sup>

Esta teoria é apoiada pelos estudos de Kimura e Perlmann entre 1956 e 1958, de Griffith em 1961 e de Chou em 1962 que demonstraram que os tecidos vestibulares e

cocleares têm sensibilidades diferentes à obstrução arterial e venosa por electrocauterização.<sup>[11]</sup>

# Etiologia

Hoje em dia nenhuma teoria é aceite como certa por toda a comunidade científica, no entanto existe um conceito mais contemporâneo da doença no qual esta representa uma falha da complexa homeostasia do ouvido interno causada por qualquer tipo de patologias, incluindo doenças autoimunes (como síndrome de Cogan e lúpus eritematoso sistémico), rubéola congénita e outras infecções virais do ouvido interno (labirintite, possivelmente por herpes simplex), sífilis, doença auricular crónica, neurinoma acústico, trauma, alergia e alterações hormonais durante o ciclo menstrual. Na maioria dos pacientes a causa será desconhecida. <sup>[8]</sup>

Duas destas causas têm ganho importância nos últimos anos: a viral e a autoimune. A infecção viral tem sido defendida como possível causa da doença de Ménière por muitos autores, tendo sido também alegado que certos vírus têm mais afinidade do que outros para afectar o ouvido interno. Segundo estes investigadores, o vírus pode estar presente mas de forma latente e portanto “invisível” ao sistema imunitário do hospedeiro, sendo que uma exposição ao antigénio pode ocorrer como resultado de uma lesão ou destruição celular durante uma infecção viral. Tais antigénios previamente sequestrados seriam então reconhecidos como estranhos pelo hospedeiro e a resposta imunitária resultante poderia levar à produção de autoanticorpos e possivelmente a um novo ciclo de lesão celular através da autoimunidade. <sup>[10]</sup>

A hipótese de que a doença de Ménière é uma neuropatia viral é suportada pela perda significativa de células ganglionares vestibulares quando comparadas com ossos temporais sãos da mesma idade. A reativação de vírus neurotrópicos latentes, de acordo com esta hipótese, depende da carga viral – quando esta atinge um nível crítico a reactivação viral supera a resposta imunitária do hospedeiro com a libertação de ácidos nucleicos virais e outros produtos tóxicos, que por sua vez causam labirintite, eventualmente levando a fibrose na membrana vestibular e consequentemente hidropsia endolinfática. Um dado ainda importante a apoiar esta teoria, é o facto de cerca de 85-90% dos pacientes ter um alívio dos sintomas vertiginosos em resposta a medicação antiviral. <sup>[10]</sup>

No que concerne à causa autoimune, o conceito de que o sistema imunitário poderá ter um papel importante em alguns tipos de surdez e doenças vestibulares

idiopáticas foi introduzido nas primeiras décadas do século passado por Joannovic e Masugi. Em 1958, Lehnhardt suspeitou que certos casos de surdez bilateral súbita poderiam estar relacionados com a produção de anticorpos antioleares e Kikuchi propôs uma etiologia autoimune após observar que cirurgias num ouvido afectavam também o outro. Três anos depois, em 1961 Beickert e Terayama apresentaram dados que apoiavam um mecanismo autoimune para a doença de Ménière em roedores. Mais tarde, em 1979, McCabe descreveu pela primeira vez pacientes com surdez bilateral progressiva que respondiam a corticoterapia e posteriormente, em 1986, Brookes descreveu a presença de altos níveis de complexos imunológicos circulantes em 54% dos pacientes. Hoje em dia, existe vasta evidência de patogénese autoimunes em algumas doenças do ouvido interno, incluindo doença de Ménière, acreditando-se que 1/3 dos casos têm esta etiologia, embora os mecanismos envolvidos não sejam claros. <sup>[10]</sup>

Presentemente existe evidência clínica e experimental que suporta cada uma das várias teorias e hipóteses etiológicas, e assim, a explicação mais provável é a de que a doença é multifactorial. Embora a hidropsia endolinfática seja amplamente reconhecida como a correlação patológica da doença clínica, existem vários relatos de análises histológicas de ossos temporais humanos com hidropsia em pacientes que não apresentavam qualquer sintoma clínico da doença de Ménière. Isto sugere que pode haver factores modeladores que conseguem atenuar ou mesmo suprimir a expressão sintomática mesmo na presença de evidência histopatológica. <sup>[14]</sup>

## **Apresentação Clínica**

Nos seus relatórios, Prosper Ménière descreveu uma condição caracterizada por sensação de plenitude ou pressão no ouvido, acúfenos e vertigens. Relata ainda uma série de pacientes que apresentavam também surdez ou perda auditiva neurosensorial, maior para frequências baixas e que era normalmente unilateral. Alguns quadros eram ainda acompanhados por náuseas e vômitos. O médico francês reparou também que estes pacientes tinham a membrana timpânica intacta e que os sintomas eram, na maioria dos casos, completamente reversíveis. <sup>[1]</sup>

Ao contrário de outros tópicos desta doença, a apresentação clínica característica não mudou muito até aos dias de hoje. Os sintomas são os mesmos identificados por Ménière, sabendo-se que a típica história clínica envolve ataques episódicos de vertigens, normalmente precedidos por uma sensação variável de pressão ou plenitude auriculares, diminuição ou perda da audição e acúfenos de baixa frequência. Menos de 1/3 dos casos apresentam-se com todos os componentes sintomatológicos no início da doença. As vertigens são o componente inicial mais comum (sempre acompanhadas de nistagmo horizontal ou rotatório), com os restantes a aparecer após meses a anos. Depois dos episódios agudos, alguns doentes reverterem completamente e ficam livres de sintomas, enquanto outros experimentam uma deterioração progressiva das funções auditiva e de equilíbrio em cada episódio sucessivo. <sup>[9]</sup>

# Diagnóstico

## CrITÉRIOS

Nos últimos 80 anos como já foi dito, a hidropsia endolinfática tem sido vista como a correlação patológica da doença de Ménière. Contudo, este achado só pode ser verificado em estudos histológicos *post-mortem*. Derivado deste dilema diagnóstico e das manifestações variáveis dos sintomas audiovestibulares característicos, os sistemas de classificação diagnóstica baseados em aspectos clínicos têm sido repetidamente modificados e não têm sido uniformemente utilizados nas publicações científicas sobre a doença. [5]

Uma das primeiras abordagens sistemáticas a analisar o quadro clínico foi levado a cabo por Hinchcliffe em 1967, ao reunir um grupo de pacientes que na sua opinião, apesar das variedades sintomáticas dentro do grupo, representavam o conceito clínico da doença de Ménière, tendo diferenciado ainda entre “uma forma clinicamente bem desenvolvida” e “uma forma fruste” (i.e., que não apresentava o quadro sintomático típico). Ainda assim, no ano de 1970 o tempo médio decorrido desde o início dos sintomas até ao diagnóstico era cerca de 5.2 anos. [4]

Em 1972, o Comité de Audição e Equilíbrio da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO HNS CHE) estabeleceu critérios para diagnosticar a doença: [4, 15]

- Surdez neurosensorial fluctuante e progressiva;
- Ataques característicos, episódicos de vertigens, que duravam de 20 minutos a 24 horas sem perda de consciência e com nistagmo vestibular sempre presente;
- Acufenos por vezes acompanhados de dor e sensação de plenitude auriculares no ouvido afectado, sendo que normalmente seriam mais severos antes do ataque vertiginoso do que depois;
- Os ataques eram caracterizados por períodos de remissão e exacerbação.

Os autores definiram ainda duas subcategorias: coclear (sem vertigens) e vestibular (sem perda auditiva), tendo sido esta a forma de abordar o problema da classificação da chamada “forma fruste”. É ainda dito na publicação que “o nome (...) deve ser doença de Ménière, e outras denominações (síndrome de Ménière, complexo



sintomático de Ménière, doença atípica de Ménière, etc) devem ser rejeitadas”, mostrando que há quase 50 anos ainda estavam em discussão diferentes termos para a entidade clínica. [4]

Em 1985 estes critérios foram actualizados mudando alguns conceitos como “surdez” para “perda auditiva associada a acufenos, caracteristicamente de baixa frequência” e necessitando de mais do que um episódio para o diagnóstico. De notar que nesta publicação já não são reconhecidas as variantes cocleares e vestibulares. Finalmente em 1995 os critérios foram novamente alterados permitindo dividir a doença em alguns graus: [4, 15]

- Possível - Episódio vertiginoso do tipo de Ménière sem perda auditiva documentada; ou hipoacusia, fluctuante ou fixa, com presença de desequilíbrio, mas sem certeza de episódios vertiginosos; outras causas excluídas.
- Provável - certeza de um episódio vertiginoso; perda auditiva documentada audiometricamente, pelo menos numa ocasião; acufenos ou sensação de plenitude aurial no ouvido em causa; outras causas excluídas;
- Definitiva - Dois ou mais episódios vertiginosos com a duração mínima de 20 minutos; perda auditiva documentada audiometricamente, pelo menos numa ocasião; acufenos ou sensação de plenitude no ouvido em causa; outras causas excluídas;
- Certa - Doença de Ménière definitiva, mais confirmação histopatológica;

Nos critérios de 1995 temos assim de novo a possibilidade de haver variantes monossintomáticas tal como nos critérios de 1972. De referir ainda que para esta actualização contribuíram os trabalhos da Sociedade Japonesa para a Investigação do Equilíbrio em 1974, e de Gibson e Claes em 1991 (que propuseram scores diagnósticos baseados em exames objectivos como a eletrococleografia). [4]

Em 2015 o Comité Internacional de Classificação de Doenças Vestibulares da Barany Society publicou novos critérios em colaboração com a AAO HNS, a Academia Europeia de Otologia e Neuro-Otologia, a Sociedade Japonesa para a Investigação do Equilíbrio e a Sociedade Coreana de Doenças do Equilíbrio. A grande diferença deste trabalho, é que retira a forma “possível” da doença, rejeitando assim as formas cocleares e vestibulares, o que gerou muito criticismo por parte da comunidade científica. [4, 5]

## Exames Complementares de Diagnóstico

Apesar do diagnóstico ser essencialmente clínico, começaram a surgir testes e exames com vista a melhorar a certeza diagnóstica e a descobrir novas características da doença. Um deles foi o teste de desidratação do glicerol, originalmente introduzido por Lindblom e Klockhoff em 1966, no qual após a ingestão de glicerol se observava, nos pacientes com doença de Ménière, uma redução transitória da perda auditiva nos estádios iniciais. A acção do glicerol era simplesmente osmótica reduzindo a pressão intralabiríntica, o que veio comprovar ainda mais o papel fisiopatológico da hidropsia endolinfática. Clinicamente, um teste positivo indicava reversibilidade e que o tratamento com diuréticos poderia ser útil. <sup>[1, 16]</sup>

O glicerol foi depois substituído por clortalidona e tornou-se mais sensível quando combinado com a electrococleografia. Este último exame resultou da descoberta de vários cientistas entre os anos de 1930 e 1971 e permitiu identificar os potenciais eléctricos gerados nas células do ouvido interno em resposta a um estímulo sonoro. Uma das investigações mais úteis ainda assim continua a ser uma simples audiometria, cujo primeiro aparelho surgiu em 1919 por Cordia Bunch. <sup>[1, 8, 9, 17]</sup>

Desde o advento da electrococleografia, o mais importante avanço no que concerne ao diagnóstico da doença de Ménière foi sem dúvida a visualização clínica do espaço endolinfático através da ressonância magnética em ponderação 3D-FLAIR com contraste de gadolínio, que foi pela primeira vez conseguida em 2005. Este exame veio permitir a diferenciação entre doença de Ménière e enxaqueca vestibular, confirmar a doença em situações clínicas onde os critérios de diagnóstico eram insuficientes e oferecer provas de hidropsia endolinfática em casos de perda auditiva fluctuante de baixa frequência (a conhecida forma coclear). Antes deste avanço científico e tecnológico, os critérios mundialmente aceites (AAO HNS – 1995) requeriam prova morfológica de hidropsia endolinfática para o diagnóstico certo da doença, no entanto isto só era possível em estudos histológicos *post-mortem* como já referido. Com a confirmação desta correlação patológica por ressonância magnética, foi possível a partir daí incluir pacientes vivos na categoria “doença de Ménière certa”. Com o posterior estudo e desenvolvimento da técnica houve mesmo investigadores que demonstraram que a hidropsia estava presente em todos os pacientes vivos com diagnóstico de doença de Ménière e ainda que esta pode estar selectivamente mais presente na componente coclear ou vestibular ou

ambas, explicando os vários fenótipos clínicos que a doença pode apresentar. Tendo em conta a dificuldade de acesso, o seu custo e a prioridade do uso desta técnica para outras doenças, a ressonância magnética nunca se implementou como um exame de diagnóstico fundamental para a doença de Ménière, não sendo prática corrente. Ainda assim actualmente é utilizada por alguns clínicos apenas para confirmar casos duvidosos. [4, 5, 9, 17]

Outros exames disponíveis actualmente são os potenciais evocados auditivos e a electronistagmografia. Podem ainda ser feitos mais exames laboratoriais ou de imagem para excluir outras doenças. [9]

### **Diagnóstico Diferencial**

Existe um vasto leque de patologias que podem fazer diagnóstico diferencial com a doença de Ménière, no entanto há uma que desde há muitos anos tem recebido especial atenção por parte da comunidade médica. Como já vimos os critérios diagnósticos contemplam a tétrade de vertigens, perda auditiva, acufenos e sensação de plenitude auricular. Contudo, estes critérios não incluem um quinto sintoma observado e descrito por Prosper Ménière nos seus documentos originais, cefaleias do tipo enxaqueca. Mais recentemente, a significativa sobreposição entre enxaqueca e doença de Ménière tem solicitado a consideração sobre uma possível etiologia comum às duas – uma ideia que o próprio médico francês contemplou. [7]

O reconhecimento das enxaquecas e a sua associação com a audição e o equilíbrio foram identificados pela primeira vez por Aretaeus de Cappadocia no século II em Roma. Prosper Ménière contribui para este debate científico sugerindo que uma etiologia possível das enxaquecas poderia ter origem no ouvido interno. Mais especificamente, nos seus documentos originais verifica-se que para o investigador apesar das enxaquecas serem uma patologia comum, a sua incidência no grupo de pacientes que estudava não era coincidência. Ainda assim, a relação entre doença de Ménière e enxaquecas não obteve mais atenções até cerca de um século depois, primeiro por Atkinson em 1962 e posteriormente por Hincliffe em 1967. Após a morte de Ménière em 1964 os médicos Anton von Troltsch, Adam Politzer e Hermann Schwartz publicaram também o primeiro volume de um novo jornal dedicado à otologia, contendo múltiplos artigos que faziam referência às enxaquecas e à sua relação com ataques vertiginosos recorrentes. Hoje em

dia há estudos que alegam que 51% dos pacientes com doença de Ménière também sofrem de enxaquecas e uma das teorias mais aceites é a de que a activação de neurónios sensitivos do nervo trigémeo pode produzir alterações na permeabilidade vascular da cóclea, resultando na sintomatologia da doença de Ménière. <sup>[7, 8]</sup>

# Tratamento

O progresso em controlar os sintomas da doença ao longo dos anos foi frustrantemente lento. Nas primeiras décadas após Ménière ter identificado o ouvido como a fonte de episódios vertiginosos em 1861, o nome da sua doença foi aplicado indiscriminadamente a um vasto número de doenças crónicas que não partilhavam a mesma fisiopatologia. Só após os trabalhos de Hallpike e Cairns em 1938 é que, como já vimos, a doença se começou a aproximar da forma como a conhecemos atualmente, e posteriormente com a definição clara e desambigua da doença nos critérios de 1995 da AAO HNS. Esta falta de clarividência na nomenclatura significa que muitos artigos com propostas de tratamento no último século incluíram pacientes com patologias não relacionadas, interferindo negativamente com a avaliação apropriada da eficácia terapêutica. O segundo factor que dificultou o progresso terapêutico foi a falta de consenso na fisiopatologia, já referida (teorias do potássio, isquémia, etc). No passado, os tratamentos foram muito focados em aliviar as elevadas pressões no ouvido hidróptico e posteriormente no tratamento da enxaqueca subjacente. <sup>[13, 17]</sup>

Foi dito que há muitos anos atrás já se tentava controlar os sintomas associados ao ouvido interno, como consta nos estudos de papiros egípcios. Também no século XVIII contemporâneos de Prospér Ménière, Grapengiesser em Berlim e Urbantschitsch em Viena, publicaram artigos nos quais referiam possíveis terapêuticas para os acúfenos com a ajuda do som e da electricidade. <sup>[18]</sup>

As terapêuticas que se foram desenvolvendo para tratar esta doença podem ser divididas em médicas e cirúrgicas. Uma das primeiras terapêuticas médicas surgiu em 1934 quando Frustenberg introduziu uma dieta pobre em sal nestes pacientes, após ter demonstrado que os sintomas da doença eram causados pela retenção de sódio, podendo também ser controlados com o uso de diuréticos. Em 1975 Boles demonstrou mesmo que os seus pacientes tinham os sintomas vertiginosos controlados com dietas de 800 a 1000mg de sal por dia. No que concerne aos diuréticos desde então têm sido utilizados para o tratamento desta condição, sendo actualmente a combinação de hidroclorotiazida com triantereno a mais prescrita. <sup>[1, 13]</sup>

Há cerca de 50 anos outro grupo de fármacos começou a ser utilizado, os anti-histaminicos. Esta terapêutica começou a ser propagada principalmente pelos defensores

da teoria da enxaqueca, que repararam que o rash facial provocado pela histamina pudesse reflectir a elevada perfusão auricular. Em 2001 um estudo da Cochrane não encontrou qualquer evidência definitiva na eficácia destes fármacos, levando a que o medicamento não fosse aprovado nos Estados Unidos. Ainda assim é um tratamento popular na Europa e Canadá sobretudo pelos seus efeitos no alívio dos acúfenos, sendo a beta-histina o fármaco mais utilizado. <sup>[13]</sup>

Para além dos já referidos, ganharam também fama os chamados fármacos antivertiginosos como as benzodiazepinas. Estes só são usados em episódios agudos visto que o seu mecanismo de acção é inibir a resposta cerebral aos sinais provenientes do ouvido interno apenas “mascarando” os sintomas. <sup>[9]</sup>

Os procedimentos cirúrgicos com vista ao tratamento da doença de Ménière têm uma longa história. Em 1903 Babinsky e Crockett propuseram como terapêutica a punção lombar e a remoção do osso estribo, respectivamente, e dois anos mais tarde em 1905, Lake executou uma labirintectomia. Por fim, na mesma década, R. H. Perry efectuou pela primeira vez uma das técnicas que perdura até aos dias de hoje, a secção do 8º nervo craniano, apesar desta só ter sido popularizada por Walter Dandy com bons resultados em 1925. No entanto, o volte-face deste procedimento surgiu em 1931 quando Keneth McKenzie, um cirurgião canadiano, conseguiu a primeira separação selectiva do nervo vestibulococlear poupando a parte auditiva. A partir daqui, foram surgindo várias técnicas e abordagens diferentes de ablação do nervo vestibular, mantendo-se sempre o mesmo objectivo terapêutico. <sup>[1, 19]</sup>

Foi, no entanto, Georges Portmann em 1927 quem desenvolveu a “descompressão do saco endolinfático”, um procedimento revolucionário no tratamento da doença para a altura, mas controverso actualmente. O objectivo era fazer uma incisão no saco endolinfático de forma a criar um shunt que diminuísse a pressão endolinfática no ouvido interno. Muitas modificações foram feitas à cirurgia original de Portmann com o intuito teórico de melhorar a drenagem da endolinfa. Em 1954, Yamakawa e Naito removeram parte da parede medial do saco direccionando a drenagem em direcção ao espaço subaracnoideu, e House em 1962 criou um tubo para o shunt endolinfático-subaracnoideu de forma a evitar a infecção e diminuição da drenagem. Além do mais, Stahle em 1975, e Arenberg em 1978, adicionaram uma válvula unidireccional ao tubo. <sup>[1, 10, 12, 20, 21]</sup>

Diversas técnicas foram depois exploradas com o mesmo objectivo (diminuir a pressão) e em 1964 Fick descreveu as saculotomias nas quais se criava uma fístula entre o espaço endo e perilinfáticos. Seguiram-se Cody em 1969 (saculotomia) e Schuknecht em 1982 (cocleossaculotomia), no entanto este procedimento foi paulatinamente abandonado devido à alta incidência de perda auditiva. Uma nova e promissora opção cirúrgica dos shunts surgiu ainda em 1999 por Lavinsky, a utriculostomia, que tinha por base a obtenção de uma fístula permanente no labirinto membranoso, através da aplicação de calor localizado, comunicando os espaços endo e perilinfáticos ao nível do utrículo. Destaque ainda para o trabalho de Papparella em 1976, que enfatizou a necessidade de fazer uma ampla incisão dural para expor e descomprimir o saco e ducto endolinfáticos completamente, evitando o canal semicircular posterior. [1, 10, 12, 20, 21]

Na década de 80 como pudemos ver, a discussão científica em torno da doença de Ménière estava ao rubro e existiam diversas variações técnicas de procedimentos cirúrgicos com resultados variáveis, e como se isto não bastasse, eis que em 1981 Thomsen liderou um ensaio clínico randomizado duplamente cego, no qual tratou pacientes com doença de Ménière quer com descompressão do saco endolinfático quer com técnicas de shunt, e ainda com uma simples mastoidectomia como controlo. O estudo concluiu que a escolha do procedimento cirúrgico em si não tinha qualquer implicação na resolução dos sintomas, uma vez que a sua eficácia se devia a efeito placebo. [21]

Nos últimos 20 anos a controvérsia tem-se mantido, mesmo depois de vários estudos parecidos ao de Thomsen com o objectivo de definir qual a melhor técnica cirúrgica. Há, no entanto, um consenso generalizado de que ambos os procedimentos, descompressão do saco endolinfático e técnicas de shunt, são eficazes no controlo dos sintomas vertiginosos a curto e a longo prazo em 75% dos pacientes que não têm sucesso com terapêutica médica, havendo contudo uma tendência estatística favorável à técnica descompressiva no controlo sintomático, bem como na maior preservação auditiva, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa. Esta técnica continua a evoluir, sendo um procedimento universalmente aceite para o tratamento da doença difícil de controlar, não obstante continuar a dividir muitas opiniões. Crê-se que uma das possíveis razões para os resultados inconsistentes obtidos na descompressão do saco endolinfático seja a dificuldade de identificar o saco em si, o que leva a que muitas vezes não se consiga uma descompressão e drenagem apropriadas. [21]

Em 1995 John Shea popularizou a perfusão transtimpânica de medicação, embora tenha sido experimentada pela primeira vez em 1970 com gentamicina. O procedimento ainda está a evoluir com o emergir de novas técnicas, dispositivos de inserção, indicações e substâncias, não obstante o conceito permanecer o mesmo. Esta técnica realiza-se essencialmente com dois tipos de fármacos: corticoesteroides e aminoglicosídeos, e apesar da acção ser farmacológica considera-se que faz parte do grupo das terapêuticas cirúrgicas. [9, 12, 22, 23]

Um estudo realizado em 1997 demonstrou que a administração combinada de dexametasona intratimpânica e sistémica suprimiu completamente as vertigens em 63.4% dos pacientes e melhorou significativamente a audição em 35.4%, dois anos após o tratamento. Estudos apenas com dexametasona intratimpânica mostraram excelentes resultados sem efeitos adversos em 2005. Ao longo dos anos muitos autores propuseram também a terapêutica combinada de descompressão do saco endolinfático com a aplicação intratimpânica de corticoesteroides e em 2008, Kitahara ao aplicar este tratamento declarou que a modalidade tem efeitos benéficos adicionais, especialmente na audição. Com esta alta resposta aos esteroides e tendo por base a ideia de uma forte componente auto-imune, vários investigadores têm sugerido o uso de outros fármacos como os bloqueadores TNF-alfa (etanercept), havendo estudos recentes a apresentarem resultados promissores. [10, 21]

No que concerne à administração de aminoglicosídeos (dos quais a gentamicina é o mais usado), estes foram sendo indicados para pacientes nos quais as vertigens incapacitantes continuavam a dominar o quadro sintomático apesar de várias tentativas de terapêutica médica. Como estes fármacos são ototóxicos, funcionam basicamente como uma labirintectomia química. [8]

Há cerca de 30 anos começou a ser desenvolvido um aparelho que tentava dar resposta a esta doença ainda sem tratamento definitivo, o dispositivo de Meniett, que requer a inserção de um tubo de timpanostomia. O aparelho envia pulsos de pressão para o ouvido interno através do tubo, e, apesar de não se saber ao certo como, alguns pacientes experimentam alívio sintomático quando usam o dispositivo no dia-a-dia. Começou a ser mais amplamente utilizado há cerca de 10-15 anos e ainda não existem muitos estudos a longo prazo, havendo no entanto uma grande parte de investigadores que defendem tratar-se de efeito placebo. [9, 22]



Recentemente emergiu uma nova técnica cirúrgica, o “bloqueio do ducto endolinfático”, na qual todo o osso à volta do ducto é dissecado com vista a identificar o máximo de ducto possível. Posteriormente o ducto é bloqueado com dois pequenos clips de titânio. Estudos recentes apontam para um controlo completo dos episódios vertiginosos na ordem dos 96.5%, insinuando tratar-se de uma técnica superior à descompressão do saco. [23]

Tendo como base a etiologia viral, recentemente começou a apostar-se também nos fármacos antivirais. Estudos demonstram que a abordagem antiviral pode eliminar o uso de vários métodos cirúrgicos utilizados no passado como a labirintectomia, a descompressão do saco endolinfático e a secção do nervo vestibular, demonstrando ainda taxas de controlo sintomático de cerca de 90%. [10]

## **Tratamentos experimentais**

Uma possibilidade em aberto é a terapia genética, que tem sido desenvolvida na última década e pode ser usada de modo a transferir material genético para as células do ouvido interno utilizando vectores virais. Teoricamente, e agora já empiricamente, a terapia genética pode ser utilizada para alterar o microambiente celular no ouvido, bem como mudar o fenótipo celular para proteger, preservar, poupar e até regenerar as células ciliadas. [10]

Existem outras intervenções experimentais em curso, das quais se destaca neste trabalho o implante electrónico vestibular e a reabilitação vestibular através de realidade virtual. Quanto à primeira, diz respeito a um implante com três electrodos, cada um colocado nos respectivos canais semicirculares, ligados a um microprocessador que consegue detectar mudanças na postura e movimento da cabeça. O objectivo do dispositivo é simular a função vestibular durante os movimentos melhorando o controlo do equilíbrio e a qualidade de vida dos pacientes. A segunda técnica experimental em curso, a reabilitação vestibular através de realidade virtual, diz respeito a uma tecnologia que despoletou nos últimos anos na área dos smartphones e jogos de consola, que está a ser testada com este intuito médico e consegue providenciar uma ampla variedade de estímulos sensoriais que produzem respostas cerebrais de variados graus de

complexidade. Os resultados de alguns estudos apontam para uma melhoria das vertigens e um aumento da qualidade de vida e dos limites de estabilidade dos pacientes. [8, 24]

## Conclusão

Graças aos diversos avanços feitos nas últimas décadas maioritariamente na componente diagnóstica, é actualmente difícil deixar “escapar” um doente com doença de Ménière, estando bem descrito o quadro que a pode acompanhar e as suas diversas variantes. Ainda assim, apesar de ter sido descoberta há mais de século e meio, continua a ser um tema de discussão da comunidade médica, e no que concerne principalmente à sua etiologia e tratamento, é uma entidade algo obscura aos olhos dos especialistas. Compreende-se a relação entre estas duas componentes, uma vez que havendo falta de consenso relativamente à etiologia torna-se uma patologia difícil de tratar, tendo em conta a inexistência de uma terapêutica dirigida. Ao que tudo indica a etiologia será multifactorial, pelo que consequentemente também não haverá uma única terapêutica certa para todos os casos. Actualmente a doença tenta-se controlar inicialmente com terapêutica médica e a cirurgia está reservada para casos refratários, utilizando-se terapêuticas baseadas no conhecimento incompleto sobre a fisiopatologia subjacente. É verdade que ainda não existe uma cura e o facto de tantos pacientes com vertigens recorrentes serem refratários a diuréticos, dietas pobres em sal e supressores vestibulares indica que a terapia médica comumente utilizada precisa de ser revista e modificada. O futuro terá de passar por métodos menos invasivos e menos destrutivos do que os actuais e poderá mesmo passar por técnicas de engenharia genética. Assim, processos como a perfusão transtimpânica de gentamicina, que possam impossibilitar uma possível cura no futuro, devem ser evitados.

# Bibliografia

- [1] Thiagarajan B., “Meniere’s disease Second Edition Incorporating recent advances,” , 2011. [Online]. Available: <https://works.bepress.com/drtbalu/41/download>. [Acedido em 17 9 2018].
- [2] Manni E. e Petrosini L., “Domenico Cotugno, a Pioneer in Neurosciences\*,” *Journal of the History of the Neurosciences*, vol. 6, nº 2, pp. 124-132, 1997.
- [3] Grzybowski A. e Sak J., “Antonio Scarpa (1752–1832),” *Journal of Neurology*, vol. 260, nº 2, pp. 695-696, 2013.
- [4] Gürkov R. e Hornibrook J., “On the classification of hydropic ear disease (Menière’s disease),” *Hno*, vol. 66, nº 6, 2018.
- [5] Gürkov R., Pyykö I., Zou J. e Kentala E., “What is Menière’s disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops,” *Journal of Neurology*, vol. 263, nº 1, pp. 71-81, 2016.
- [6] Harcourt J., Barraclough K. e Bronstein A. M., “Meniere's Disease,” *BMJ*, 2014.
- [7] Moshtaghi O., Sahyouni R., Lin H. W., Ghavami Y. e Djalilian H. R., “A Historical Recount: Discovering Meniere's Disease and Its Association With Migraine Headaches,” *Otology & Neurotology*, vol. 37, nº 8, pp. 1199-1203, 2016.
- [8] Cruz F. M., “Ménìère's Disease. A Stepwise Approach,” *Medicine Today*, vol. 15, nº 3, pp. 18-26, 2014.
- [9] Li J. C. e Lorenzo N., “Meniere Disease (Idiopathic Endolymphatic Hydrops),” 08 June 2018. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/1159069>. [Acedido em 18 09 2018].
- [10] Greco A., Gallo A., Fusconi M., Marinelli C., Macri G. e Vincentiis M. D., “Meniere's disease might be an autoimmune condition?,” *Autoimmunity Reviews*, vol. 11, nº 10, p. , 2012.
- [11] Foster C. e Breeze R., “The Meniere attack: an ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues.,” *Medical Hypotheses*, vol. 81, nº 6, pp. 1108-1115, 2013.
- [12] Patton S. R., Makishima T., Young D., Francis J., Quinn B. e Quinn M. S., “Meniere's Disease,” em *Grand Rounds Presentation, Department of Otolaryngology. The University of Texas Medical Branch*, 2012.
- [13] Foster C. A., “Optimal management of Ménìère’s disease,” , 2015. [Online]. Available: <https://semanticscholar.org/paper/optimal-management-of-mÃ©niÃ©reâ€™s-disease-foster/96b90489336a02d63a786050031523724745a3ec>. [Acedido em 18 9 2018].
- [14] Harris J. P. e Nguyen Q. T., “Meniere's Disease: 150 Years and Still Elusive,” *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 43, nº 5, p. , 2010.

- [15] Beasley N. J. P. e Jones N., "Menière's disease: evolution of a definition," *Journal of Laryngology and Otology*, vol. 110, nº 12, pp. 1107-1113, 1996.
- [16] Klockhoff I. e Lindblom U., "Glycerol Test in Ménière's Disease," *Acta Oto-Laryngologica*, vol. 63, pp. 449-451, 1967.
- [17] Vassiliou A., Vlastarakos P. V., Maragoudakis P., Candiloros D. e Nikolopoulos T., "Meniere's disease: Still a mystery disease with difficult differential diagnosis," *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 14, nº 1, p. 12, 2011.
- [18] Shemesh Z., "Medical Treatment for Tinnitus, Vertigo & Meniere's Disease," [Online]. Available: <http://www.menieresdisease-treatment.com/menieres-disease/meniere-history.html>. [Acedido em 20 09 2018].
- [19] Lesser J. C. C., "The Surgical Treatment of Vertigo - Hystorical Perspective," *Arch Otorhinolaryngol*, vol. 21, p. 178, 2017.
- [20] Maia F., Dolganov A. e Lavinsky L., "Tratamento curúrgico da doença de Ménière por meio de Shunts labirínticos: Passado e presente," *Arquivo Internacional de Otorrinolaringologia*, vol. 15, nº 4, pp. 501-508, 2011.
- [21] García M., Segura C., Lesser J. C. C. e Pianese C. P., "Endolymphatic Sac Surgery for Ménière's Disease – Current Opinion and Literature Review," *International Archives of Otorhinolaryngology*, vol. 21, nº 02, pp. 179-183, 2017.
- [22] Shojaku H., Watanabe Y., Mineta H., Aoki M., Tsubota M., Watanabe K., Goto F. e Shigeno K., "Long-term effects of the Meniett device in Japanese patients with Meniere's disease and delayed endolymphatic hydrops reported by the Middle Ear Pressure Treatment Research Group of Japan," *Acta Oto-laryngologica*, vol. 131, nº 3, pp. 277-283, 2011.
- [23] Saliba I., "Endolymphatic duct blockage for Meniere's Disease treatment," *Operative Techniques in Otolaryngology-head and Neck Surgery*, vol. 27, nº 4, pp. 221-224, 2016.
- [24] Garcia A. P., Ganança M. M., Cusin F. S., Tomaz A., Ganança F. F. e Caovilla H. H., "Vestibular rehabilitation with virtual reality in Ménière's disease," *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, vol. 79, nº 3, pp. 366-374, 2013.
- [25] Perez N., Martin E. e Garcia-Tapia R., "Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease.," *Laryngoscope*, vol. 113, nº 3, pp. 456-464, 2003.
- [26] Li J. C. e Meyers A., "Surgical Treatment of Meniere Disease," 04 August 2015. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/856658>. [Acedido em 20 09 2018].